

Depressão na dor crónica: a importância da intervenção multidisciplinar

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Inês Rodrigues Pereira

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António
inespereira09@hotmail.com

Orientadora:

Dr.^a Margarida Sara Salazar Mendes Moreira

Coorientadora:

Dr.^a Maria Margarida Pinheiro da Silva Branco

Porto, junho de 2014

DEPRESSÃO NA DOR CRÓNICA: A IMPORTÂNCIA DA INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR

Inês Rodrigues Pereira

inespereira09@hotmail.com

Dissertação de Mestrado Integrado em
Medicina submetida no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2013/2014

Orientadora: Dr.^a Margarida Sara Salazar
Mendes Moreira

Grau académico: Licenciatura

Título profissional: Assistente Hospitalar
Graduada de Psiquiatria – Unidade de
Psiquiatria de Ligação e Psicologia da Saúde
do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do
Centro Hospitalar do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo, n.228,
4050-313 Porto

Coorientadora: Dr.^a Maria Margarida Pinheiro
da Silva Branco

Grau académico: Licenciatura

Título Profissional: Psicóloga Clínica -
Unidade de Psiquiatria de Ligação e
Psicologia da Saúde do Serviço de Psiquiatria
e Saúde Mental do Centro Hospitalar do
Porto

Agradecimentos

Agradeço à Dr.^a Sara Moreira e à Dr.^a Margarida Branco pela orientação, disponibilidade e reforço positivo essenciais à produção calma desta dissertação.

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Resumo	6
Palavras-chave	6
Abstract	7
Keywords.....	7
Introdução.....	8
Metodologia	9
Resultados.....	9
Depressão e Dor Crónica	9
Mecanismos Inflamatórios e Imunológicos.....	9
Neuroplasticidade	11
Fatores Morfológicos	12
Stress Neuroendócrino	13
Fatores Psicológicos.....	14
Intervenção	16
Educação.....	16
Intervenção Farmacológica.....	17
Terapia Cognitivo-Comportamental	17
Exercício Físico	19
Conclusão.....	19
Reflexão Final.....	21
Referências	22

Lista de Abreviaturas

5-HIAA – 5-hidroxiindoleacético
5-HT – 5-hidroxitriptofano
AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides
APED – Associação Portuguesa para o Estudo da Dor
CRH – Hormona libertadora de corticotrofina
GABA – Ácido gama-aminobutírico
IASP – International Association for the Study of Pain
IDO – Indoleamina 2,3-dioxigenase
IFN- γ – Interferon gama
IL-10 – Interleucina 10
IL-1 β – Interleucina 1 beta
IL-6 – Interleucina 6
ISRSs – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
NMDA – N-metil-D-aspartato
OMS – Organização Mundial de Saúde
PCR – Proteína C reativa
PET – Tomografia por emissão de positrões
RMN – Ressonância magnética
TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental
TDO – Triptofano 2,3-dioxigenase
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

Resumo

Introdução: A dor crónica, atualmente, é considerada um grave problema de saúde pública atingindo cerca de 10 a 52% da população mundial, estando presente em 36,7% da população portuguesa. A depressão é uma comorbilidade importante da dor e é mais frequente na população com dor crónica do que na população geral. A coexistência destas patologias tem impacto na evolução clínica, conduzindo a um pior prognóstico.

Metodologia: Realizou-se pesquisa de artigos científicos na base de dados on-line PubMed, segundo os termos *depression, chronic pain, management, inflammatory, mechanisms, cognitive behavioral therapy, physiology, interdisciplinary, emotion*, incluindo artigos desde janeiro de 2009 a dezembro de 2013. Foram adicionados outros artigos utilizando as ferramentas disponíveis na base de dados.

Resultados: A associação destas duas patologias diz respeito ao contexto epidemiológico, mas também aos mecanismos inflamatórios, imunológicos, neuroplásticos, neuroendócrinos e psicológicos. Os antecedentes genéticos e psicológicos, o enquadramento social e as estratégias de coping são cruciais na capacidade de resposta do indivíduo e na sua predisposição para o desenvolvimento de depressão associada à dor crónica.

Citocinas pró-inflamatórias, bem como neurotransmissores envolvidos na modulação dos sistemas das monoaminas são importantes na interface dor/depressão, conduzindo a alterações estruturais cerebrais, principalmente ao nível prefrontal, hipotalâmico e da amígdala.

Fatores psicológicos e estratégias de coping estão intimamente relacionados com o processamento da dor e estratégias adaptativas.

A intervenção baseia-se maioritariamente na combinação de terapêutica farmacológica, intervenção psicológica, medidas educacionais e exercício físico.

Conclusão: A importância da intervenção multidisciplinar nestes doentes é justificada pelos mecanismos fisiológicos comuns e pela maior eficácia das modalidades de intervenção quando utilizadas concomitantemente.

Palavras-chave

Depressão, dor crónica, multidisciplinar, inflamatório, neuroplasticidade, coping, abordagens psicológicas.

Abstract

Introduction: Chronic pain is currently considered a serious public health problem, affecting about 10-52% of the world population, and 36.7% of the Portuguese population. Depression is an important comorbidity of pain and is more common in people with chronic pain than in the general population. The coexistence of these diseases has an impact on clinical outcomes, leading to a worse prognosis.

Methodology: Research was performed in the online scientific article database, PubMed, using the terms depression, chronic pain, management, inflammatory, mechanisms, cognitive behavioral therapy, physiology, interdisciplinary, emotion, including articles from January 2009 to December 2013. Other items were added using the tools available in the database.

Results: Association of these two conditions occurs because of the epidemiological context and the inflammatory, immunologic, neuroplastic, neuroendocrine and psychological mechanisms. Genetic and psychological history, social support and coping strategies are crucial to the responsiveness of the individual and their predisposition to the development of depression associated with chronic pain.

Pro-inflammatory cytokines and neurotransmitters involved in the change in monoamine systems are important in pain/depression interface, leading mainly to structural changes on prefrontal cortex, amygdala and hypothalamus.

Psychological factors and coping strategies are closely related to pain processing and adaptive strategies.

The intervention is based mainly on the combination of drug therapy, psychological intervention, educational measures and exercise.

Conclusion: The importance of multidisciplinary intervention in these patients is justified by common physiological mechanisms and modalities for more effective intervention when used concomitantly.

Keywords

Depression, chronic pain, multidisciplinary, inflammatory, neuroplasticity, coping, psychological intervention

Introdução

A dor crónica é definida pela International Association for the Study of Pain (IASP) e pela Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) como uma dor recorrente que persiste além do tempo de cura normal e com duração superior a 3 meses. Consiste numa experiência não só física como emocional (1-3).

Atualmente, é uma condição médica tida como um grave problema de saúde pública, dada a sua prevalência e consequências físicas, psicológicas, familiares, sociais e profissionais (4). Acarreta um aumento significativo de gastos com a saúde e um aumento do uso de serviços de saúde, exames e fármacos (5, 6).

Mundialmente afeta cerca de 10,5% a 55,2% da população (5). Um estudo recente realizado por Azevedo e colaboradores estudou a epidemiologia da dor crónica em Portugal, encontrando uma prevalência de 36,7% desta condição na população adulta (1).

A depressão é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença mental que se apresenta com humor depressivo, perda de interesse e prazer, alterações do sono e apetite, sendo frequentemente acompanhada de ansiedade (7). Esta condição é causadora de incapacidade e altera a perceção de saúde pelo indivíduo.

O humor depressivo reduz o limiar de dor e aumenta a perceção da dor, tanto emocionalmente como cognitivamente. Por sua vez a dor crónica culmina num estado de desmoralização e, eventualmente, depressão (4).

A depressão apresenta-se associada a dor crónica mundialmente em 15% a 60% dos casos (8-10). No estudo português acima referido constatou-se uma prevalência de 13% de depressão nos doentes com dor crónica (1). Em geral, a depressão é 3 vezes mais frequente na população com dor crónica do que na população em geral (8). Esta associação é recíproca, sendo a dor crónica causadora de depressão e vice-versa e tem influência na abordagem ao doente, conduzindo muitas vezes a um pior prognóstico (11).

Com este trabalho realiza-se uma revisão da literatura sobre o assunto, de 2009 a 2013, compreendendo 5 anos de evolução de conhecimentos numa área em crescente evolução.

Pretende-se avaliar a interação entre a depressão e a dor crónica, dando ênfase ao tratamento multidisciplinar neste contexto específico que tanto preocupa os profissionais de saúde.

Metodologia

Foi efetuada pesquisa na base de dados on-line de artigos científicos, PubMed, segundo os termos *depression, chronic pain, management, inflammatory, mechanisms, cognitive behavioral therapy, physiology, interdisciplinary, emotion*, no período compreendido entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013.

Outros artigos foram incluídos na pesquisa através da análise das referências bibliográficas dos artigos principais e utilizando a opção “Related Citations”.

Resultados

Depressão e Dor Crônica

A depressão e a dor crônica ocorrem conjuntamente em muitos dos casos, sendo esta associação muitas vezes designada por “díade dor / depressão”. Esta díade relaciona-se com uma maior morbidade e pior prognóstico do que cada patologia isoladamente (9, 12, 13).

Os antecedentes psicológicos e características genéticas, bem como o contexto psicossocial, a autoestima, a capacidade de coping e a capacidade de autocontrole influenciam em grande parte a morbidade associada a estas condições (9, 13).

Partilham mecanismos inflamatórios, imunes e neurológicos. Muita desta atividade é modulada pelos sistemas de recompensa cerebrais, incluindo os sistemas das monoaminas, ou seja, os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, e noradrenérgico (8, 14, 15). Existem ainda fatores genéticos que predis põem a um aumento da vulnerabilidade a sintomatologia dolorosa, bem como a alterações psicológicas associadas (16).

O tratamento da depressão tem impacto na evolução clínica da população com dor crônica, melhorando a sua saúde mental e reduzindo os efeitos da dor nesta população. Esta premissa tem motivado a investigação nesta área, na tentativa de compreender a interação destas patologias e a forma de as tratar de forma síncrona (17, 18).

Mecanismos Inflamatórios e Imunológicos

O estímulo nociceptivo que inicia a dor começa nas fibras sensitivas que inervam o tecido, maioritariamente fibras A e C, relacionadas com o estímulo inicial ou mais

prolongado, respetivamente. Estas fibras nervosas ativam os neurónios na espinal medula que terminam no corno dorsal, transmitindo o estímulo ao cérebro, causando dor (19).

A dor crónica pode ser de causa neuropática, compreendendo uma disfunção na transmissão do sinal doloroso; inflamatória, resultando de alterações inflamatórias crónicas nos músculos ou articulações; ou funcional, na qual não é bem compreendido qual o estímulo periférico. Estas situações podem apresentar-se em conjunto, sendo que a dor crónica compreende em todos os casos mecanismos imunes e inflamatórios (20).

Existem cada vez mais estudos que avaliam a ativação imune na depressão e dor crónica, comprovando a existência deste mecanismo (8, 13).

Os doentes com depressão, tal como os doentes com dor possuem, muitas vezes, um aumento das citocinas inflamatórias interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), interleucina 1 beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ) (8, 13, 21-24). Estas citocinas são responsáveis pela ativação de vias inflamatórias a nível cerebral que podem levar a alterações no metabolismo da serotonina e dopamina, envolvidas no processo de recompensa e prazer, podendo levar a um aumento da depressão nestes casos (13). Está, inclusive, documentado o aparecimento de dor generalizada, astenia e humor depressivo quando são administradas as citocinas referidas anteriormente (8). Elevações destes marcadores parecem ser preditores de depressão (25). Existem indicações que IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ normalizam com a administração de antidepressivos, o que apoia a sua relação com a desregulação dos sistemas das monoaminas. No entanto, isto não acontece com todas as citocinas pró-inflamatórias referidas (25).

A depressão também está associada a aumentos diurnos da IL-6 plasmática e a uma alteração do ritmo circadiano, sendo que a IL-6 está associada a diminuições no metabolito da serotonina, ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), que se correlaciona com a existência de depressão (26). A IL-6 está também associada a alterações na plasticidade sináptica e no comportamento, contribuindo para o humor depressivo (26). Polimorfismos na interleucina 10 (IL-10) também podem estar relacionados com maior predisposição para depressão (8).

As citocinas pró-inflamatórias e o stress aumentam a atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima do metabolismo do triptofano / quinurenina que regula o mecanismo genético da depressão, bem como o mecanismo ambiental. Este metabolismo produz ácido quinolónico que é um metabolito neurotóxico, que promove a libertação de glutamato pela ativação da N-metil-D-aspartato (NMDA), produzindo stress oxidativo, contribuindo para a deficiência de serotonina presente nesta

patologia. O impacto ambiental do stress determina um aumento das citocinas pró-inflamatórias e da triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) que funciona pelas mesmas vias da IDO predispondo o indivíduo à depressão (23, 27, 28). Os doentes tratados com interferon alfa (IFN- α) apresentam aumentos da quinurenina plasmática associados à presença de depressão (26).

As citocinas pró-inflamatórias passam a barreira hemato-encefálica e aumentam o turnover do 5-hidroxitriptofano (5-HT) ativando o transportador de serotonina, diminuindo a disponibilidade desta ao nível do eixo hipotálamo-hipófise, causando aumento dos sintomas depressivos. Estão, portanto, envolvidas nos vários mecanismos fisiopatológicos da depressão, não só a nível metabólico como também no que conta à regulação neuroendócrina, plasticidade sináptica e atividade cerebral, que serão discutidas mais adiante (26).

Neuroplasticidade

A neuroplasticidade inclui alterações moleculares e estruturais no cérebro, bem como alterações nas ligações cerebrais relacionadas com o processo cognitivo (29).

Estas alterações relacionadas com a depressão incluem a diminuição das células estaminais neuronais, diminuição no tempo de sobrevivência dos neuroblastos e neurónios imaturos, diminuição no crescimento e desenvolvimento dos neurónios, e alterações no circuito cortico-límbico-estriado com alterações consequentes ao nível da amígdala e córtex frontal (30).

Em todas as formas de dor crónica está presente uma ativação cerebral dependente da plasticidade neuronal que condiciona a perceção cognitiva da dor.

Neurotransmissores como glutamato, substância P, serotonina, noradrenalina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA), estão presentes na fisiologia da dor crónica. Destes, a serotonina, a noradrenalina e a dopamina estão também envolvidas na génese e perpetuação da depressão (10).

A depressão e a dor crónica aumentam a concentração de substância P, tanto no plasma como no líquido. A substância P interage com o sistema da noradrenalina, serotonina e dopamina ao nível do sistema nervoso central, sendo parte integrante da interface dor/depressão (13). Um estudo realizado em 2013 por Arora e associados confirmou a ligação das alterações induzidas nas concentrações das monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina) com a produção de uma resposta inflamatória que altera o comportamento nociceptivo e produz um estado depressivo em ratinhos (13). Este estudo torna-se importante nesta revisão, dada a semelhança destes

mecanismos nos mamíferos, mostrando a necessidade de produção de mais investigação nesta área.

A serotonina inibe a ativação dolorosa nas fibras descendentes na espinal medula e está relacionada com a inibição da transmissão da substância P. O tratamento com antidepressivos reduz a atividade da substância P em modelos animais (19).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório essencial na dor e na depressão, estando reduzida a sua concentração ao nível prefrontal na última. O estado motivacional e as alterações no sistema meso-límbico-prefrontal são cruciais no desenvolvimento do sofrimento associado à dor crónica (31, 32).

Os recetores dopaminérgicos no núcleo accumbens estão associados ao desenvolvimento de sensações negativas durante a dor (15, 33, 34).

A neurotransmissão mediada pelos opióides endógenos relaciona-se com a resposta dor/depressão, principalmente quando associada a stress. Especificando, os recetores mu estão particularmente envolvidos no sistema que inclui a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), noradrenalina, serotonina e dopamina, já referidas como cruciais na díade dor/depressão, principalmente quando associadas ao stress (32).

A dor liberta opióides endógenos que interagem com os recetores mu de opióides nas regiões cortical e subcortical cerebrais. Esta ativação diminui a resposta sensitiva e afetiva à dor e é muito importante no efeito placebo dos fármacos para tratamento da depressão (10).

Pelo exposto, a neuroplasticidade explica grande parte das características comuns da dor crónica e depressão.

Fatores Morfológicos

A neuroimagem tem sido essencial no estudo desta questão, permitindo estudar os efeitos morfológicos destas patologias, tanto isoladamente como em forma de associação.

O aumento das perceções negativas específicas da dor no doente com depressão aumenta a sensação desagradável relacionada com a dor. Na depressão associada à dor existe um aumento da atividade nas zonas prefrontais, giro do cíngulo anterior, hipocampo e amígdala, mais significativo do que nos doentes com dor e sem depressão. Isto foi constatado utilizando imagens de ressonância magnética (RMN) funcional (18, 33, 35, 36).

Morfologicamente o processamento da dor a nível cerebral ocorre em dois sistemas paralelos, medial e lateral. O sistema lateral está envolvido no processo sensitivo da dor, incluindo localização, intensidade e duração, sendo composto pelo tálamo e suas

projeções ao nível do córtex somatossensorial. O sistema medial está relacionado com os aspetos afetivos e motivacionais da dor. Isto foi verificado em estudos com tomografia por emissão de positrões (PET), mostrando atividade no córtex do cíngulo anterior, mas não no córtex somatossensorial (9, 37).

Estudos clínicos e em animais demonstraram, em ressonância magnética, redução do volume do hipocampo com perda neuronal na depressão e no stress de longa duração (15, 24).

Os doentes com dor crónica demonstram uma diminuição do volume da substância cinzenta hipocampal quando comparados com indivíduos sem dor, sendo esta perda comparável a um envelhecimento de 10 a 20 anos. O significado destas alterações ainda não está bem esclarecido, nem a sua relação ou reversão com o tratamento (10, 38).

O giro do cíngulo anterior é considerado um marcador chave na depressão e na dor crónica. Na depressão o fluxo sanguíneo alterado foi demonstrado em várias regiões cerebrais como o giro do cíngulo anterior e posterior, região dorso-lateral, ventral e medial prefrontal, ínsula, estriado, hipocampo, tálamo medial, amígdala e tronco cerebral (10, 39).

As alterações no fluxo sanguíneo e nas concentrações de glutamato na ínsula são especialmente relevantes na interface dor/depressão, dado que esta região tem um papel regulador na matriz da dor. A região anterior da ínsula está mais relacionada com a dimensão afetiva da dor, enquanto a região posterior tem maior relação com a dimensão sensitiva (40).

Estudos recentes em modelos animais revelam alterações importantes na morfologia e densidade microglial após um evento stressor continuado (24, 32, 41).

Os doentes com dor crónica demonstraram respostas corticais e subcorticais diminuídas, principalmente no giro do cíngulo anterior, quando comparados com indivíduos sem dor, o que sugere que os doentes com dor crónica adaptam-se à dor freando a resposta afetiva à dor (38).

As alterações estruturais e funcionais induzidas pela aprendizagem, envolvendo o córtex sensitivo, motor, límbico e frontal são cruciais para a transição de dor aguda para dor crónica. Estas alterações são semelhantes às encontradas em diversas perturbações do humor (29).

Stress Neuroendócrino

A disfunção neuroendócrina é uma parte importante da interface dor/depressão. Os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico estão presentes em todo o sistema nervoso

central e estão ativados tanto na dor crónica como na depressão. Isto é corroborado pela ação positiva dos antidepressivos nas duas patologias, apesar das medições destes neurotransmissores no líquido e sangue não serem esclarecedoras (24).

O papel das monoaminas na depressão envolve a diminuição da serotonina ou do recetor da serotonina, o mau funcionamento dos recetores de serotonina (5-HT-1B) e resposta inadequada das proteínas G aos neurotransmissores. Variantes polimórficas comuns na região variável do transportador de serotonina (5-HTTLPR) podem predispor para a depressão. Polimorfismos nos genes dos transportadores da dopamina e serotonina também são preditores de dor e alterações do humor (8, 10, 31).

O stress promove a libertação de CRH por parte do hipotálamo, o que conduz a um aumento da secreção de corticotrofina e cortisol. Isto causa disfunção neuroendócrina que leva a alterações na função cerebral e neurogénese. Uma resposta supressora anormal do cortisol está presente em aproximadamente metade dos doentes com depressão maior. Doentes com depressão têm, muitas vezes, aumentos da CRH no líquido e aumento dos níveis de mRNA da CRH nas regiões límbicas cerebrais (15, 42). Os antidepressivos revertem estas alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal o que bloqueia parcialmente os efeitos do stress nos recetores de corticosteroides.

O stress agrava a resposta anormal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal existente na depressão. Alterações deste eixo também foram encontradas em doentes com dor crónica, principalmente no que conta ao fator libertador de corticotrofina (10, 32).

Fatores Psicológicos

O humor depressivo e a depressão ocorrem em simultâneo com a dor crónica em muitos dos casos, induzindo respostas a nível cerebral como foi referido anteriormente. A indução de emoções tristes aumenta a ativação do giro frontal e da amígdala, criando alterações nos mecanismos de sensibilidade à dor (18).

Fatores de perturbação psicológica foram relatados como sendo responsáveis por 30% da relação entre a morbilidade inicial e tardia relacionada com a dor, associando-a com a alteração do estado psicológico da pessoa durante a dor. Assim, o stress psicológico é uma variável indissociável na morbilidade associada à dor, havendo sintomas depressivos 6 semanas após o início da dor, com um papel no desenvolvimento de cronicidade (43).

Os doentes com dor crónica podem utilizar variadas estratégias de coping para lidar com a dor. Muitos destes doentes apresentam coping disfuncional com catastrofização ou evitamento. Estas estratégias disfuncionais implicam maior risco de depressão.

Para além disso, podem agravar a dor com base num ciclo de medo do movimento com evitamento do mesmo, conduzindo a mais dor, o que leva o indivíduo a evitar cada vez mais o movimento. Este ciclo vai agravar não só o estado de dor como o estado depressivo. As estratégias positivas de coping levam a uma maior aceitação da dor e persistência da mesma, com consequente esforço para a resolução do problema, motivando o exercício e o movimento. Além disto, as estratégias de coping disfuncionais podem, por si só, gerar dor (44-47).

Características individuais, como personalidade, cultura, crenças e estratégias de coping também influenciam mecanismos de resposta à dor, principalmente no que concerne à dor crónica. Estas características influenciam a forma como o indivíduo reage à situação patológica, alterando a sua vulnerabilidade e risco de desenvolvimento de depressão. Também têm grande influência na adesão ao tratamento, alterando os resultados clínicos (46, 48). Para além das variáveis descritas anteriormente, as comorbilidades psiquiátricas representam um fator preditor de pior prognóstico nos indivíduos com dor, diminuindo a resposta aos analgésicos (49).

A ansiedade e humor depressivo alteram a experiência de dor, podendo a depressão prévia ser um fator de risco para a dor crónica. A ansiedade e depressão são preditores independentes de qualidade de vida associada à dor crónica, estando relatado, num estudo realizado por Orenius, a associação da depressão com um aumento da qualidade de vida, o que, segundo o autor, pode estar relacionado com estratégias adaptativas e terapêutica para a depressão que pode beneficiar a dor e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida (50).

Emoções negativas como a raiva também estão relacionadas com pior evolução clínica e piores respostas ao tratamento da dor, alterando o circuito de prazer/recompensa mediado pelo sistema das monoaminas (51).

A história psicológica passada e personalidade prévia alteram a forma como o indivíduo lida com a situação de dor crónica. Indivíduos otimistas apresentam menores níveis de sintomas depressivos e menos probabilidade de desenvolver patologia psicológica associada à dor crónica (52-54).

Indivíduos vítimas de violência nas relações de intimidade apresentam maior probabilidade de desenvolver depressão e dor crónica, além de perturbações da ansiedade. Isto verifica-se não só no indivíduo adulto, como também, e com mais relevância, no adulto que foi vítima em criança. O mau trato psicológico também está associado a uma maior probabilidade de desenvolver dor crónica, que será mais grave se o indivíduo tiver experienciado a situação de violência em criança (55-57).

O papel do cuidador, ou pessoa próxima ainda está a ser estudado, no entanto, sabe-se que o estado emocional, a empatia e a relação deste com o doente influencia de

forma importante a capacidade da pessoa com dor lidar de forma positiva com a situação (58).

O contexto social também contribui para dificuldades na adaptação à dor, sendo o isolamento social e a condição socioeconómica os principais fatores com impacto na dor e incapacidade. Perdas na rede social contribuem para exacerbações da patologia dolorosa. A incapacidade gerada pela dor também condiciona, por sua vez, um isolamento social que leva a menor satisfação, tendo um impacto negativo na saúde (59).

Intervenção

A discussão quanto à intervenção neste tipo de patologias compreenderá a terapia farmacológica, a educação do doente, as intervenções psicológicas (fazendo referência à terapia cognitivo-comportamental) e o exercício físico.

Durante alguns anos, a abordagem ao doente com depressão e dor crónica era feita maioritariamente com base em terapia farmacológica. Na última década, com a maior aceitação do modelo biopsicossocial e com a maior compreensão dos mecanismos envolvidos na génese e interação destas patologias, os protocolos de tratamento com base no modelo biopsicossocial têm vindo a ser cada vez mais aplicados. Este modelo integra todas as características do indivíduo tentando orientar o doente no seu contexto (59).

A investigação que tem vindo a ser realizada nesta área tem demonstrado que estas abordagens quando utilizadas em conjunto são mais úteis do que o tratamento farmacológico por si só. Isto decorre também, apesar de não exclusivamente, do efeito placebo envolvendo as expectativas do doente, que ativam os sistemas dopaminérgicos com um papel importante na modulação da dor e analgesia (18, 60).

Educação

A educação ao doente é parte fundamental no sucesso do tratamento farmacológico e não farmacológico. Isto é corroborado pela melhoria do humor com uso de antidepressivos e terapia cognitiva e comportamental mesmo em indivíduos sem depressão (9).

O conhecimento da prescrição de terapia analgésica está relacionado com a adesão ao tratamento farmacológico, sendo preditor da adesão a todo o tratamento (61).

Além destas informações o doente com dor crónica necessita de uma abordagem educacional multifatorial, compreendendo o encorajamento e uma boa relação médico-doente que permita a participação confiante nas decisões terapêuticas. O sucesso

desta intervenção leva a uma diminuição da ansiedade e a uma melhoria no resultado clínico (48).

Intervenção Farmacológica

Vários fármacos provaram eficácia no tratamento da dor crónica, como anticonvulsivantes, como a gabapentina e pregabalina; antidepressivos, como amitriptilina e inibidores da recaptação da serotonina/noradrenalina como a duloxetina (62).

O efeito da terapia multidisciplinar é objetivável não só na melhoria do doente como também na diminuição da quantidade de citocinas inflamatórias no soro após 6 meses de tratamento. O tratamento com antidepressivos, combinado com 6 a 8 sessões de terapia cognitivo-comportamental (TCC) quando comparado com a ausência de intervenção evidenciou melhorias na depressão, bem como diminuição dos níveis de dor e da interferência nas atividades diárias relacionada com a dor (9).

O efeito analgésico com antidepressivos tricíclicos, com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e com inibidores da recaptação da serotonina / noradrenalina é independente da sua ação como antidepressivos. Dada a diminuição dos recetores corticais μ dos opióides na depressão, o tratamento com opióides, utilizado na dor crónica severa, apresenta efeitos antidepressivos. Estes efeitos ainda se encontram em discussão na comunidade científica (62, 63).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como aspirina, ibuprofeno, naproxeno e celecoxib, diminuem o estímulo inflamatório envolvido na ativação generalizada da resposta microglial referida anteriormente, podendo ter uma ação antidepressiva. Isto tem vindo a ser estudado, tendo-se verificado que o celecoxib diminui os comportamentos depressivos e a ativação de algumas citocinas inflamatórias associadas a longos períodos de stress (22, 64). Este fármaco foi também associado ao aumento do impacto clínico da fluoxetina (65).

Inibidores específicos das citocinas inflamatórias, como o inibidor dos recetores da IL-1 β e inibidores do TNF- α demonstram eficácia na prevenção de sintomas depressivos e alterações neuroquímicas associadas a depressão, bem como redução da neurogénese hipocampal induzida por exposição crónica ao stress (66, 67).

Terapia Cognitivo-Comportamental

A terapia multidisciplinar e os programas de reabilitação têm sido reforçados no tratamento da dor crónica.(68) A terapia cognitivo-comportamental, será a terapia

abordada por ser parte integrante desses programas e por ser, atualmente, a terapia com maior evidência e maior referência na literatura.

A catastrofização da dor está associada a desânimo, medo da dor, aumento da sintomatologia e depressão. Existe uma relação importante entre a catastrofização, dor e depressão nas síndromes inflamatórias e com dor crónica, pelo que os mecanismos de coping são muito importantes no impacto da dor e depressão, como acontece na artrite reumatoide, fibromialgia e dor musculoesquelética crónica. Um coping positivo aumenta significativamente a possibilidade de uma evolução clínica favorável nas patologias com dor crónica, como referido anteriormente. O tratamento precoce da depressão na dor crónica também conduz a melhor evolução clínica (44).

A TCC tem sido eficaz como terapia adjuvante no tratamento da depressão com impacto positivo na catastrofização. O intuito da TCC é ajudar os doentes a alterar emoções, pensamentos relacionados com a dor e comportamentos através do treino de técnicas de relaxamento, distração, pensamentos, reestruturação cognitiva e resolução de problemas. Os doentes submetidos a esta abordagem demonstram melhorias significativas na dor e na morbilidade psicológica, inclusive a longo prazo (59, 69, 70).

A maior meta da TCC é a identificação e modificação dos padrões disfuncionais na consciencialização e comportamento em relação à dor crónica. A duração recomendada para que ocorram resultados na TCC é de 6 semanas, normalmente em grupo, coordenadas por um terapeuta com formação específica. Uma duração de tratamento superior terá melhores resultados, no entanto os estudos ainda não são muito claros quanto a isso (70).

Os benefícios clínicos da TCC na depressão estão associados a modificações nas vias límbicas e corticais, semelhantes às aquelas provocadas por antidepressivos. Além destas estão descritas alterações no córtex frontal, giro do cíngulo e hipocampo que se relacionam com alterações benéficas na autoeficácia, estratégias de coping e incapacidade (9).

Um dos objetivos da TCC é a redução do medo da dor o que leva a um aumento das atividades sociais, ligações sociais e libertação de movimentos. Isto conduz a uma melhoria do estado do doente na sua dimensão biológica, psicológica e social, com uma eficácia importante e resultados estáveis até 2 anos após a realização de terapia (71).

Os protocolos de TCC diminuem significativamente a dor e a depressão, aumentando os níveis de autoeficácia e atividade (59).

A eficácia da TCC na abordagem da dor crónica e depressão tem sido comprovada por variados estudos. Esta eficácia é mais relevante quando a TCC é combinada com

outras abordagens de forma multidisciplinar. Parece haver uma repercussão ainda maior na qualidade de vida quando existe depressão. Estes efeitos ocorrem não só a curto prazo como também a longo prazo (72, 73).

Um estudo de novembro de 2012, realizado por Castro demonstrou uma melhoria no stress relacionado com a dor, incapacidade, depressão, ansiedade relacionada com a depressão, capacidade de descanso e performance diária inclusive em exercício após TCC. Segundo o autor, a melhoria da depressão é atribuída, com grande probabilidade, às técnicas de relaxamento e autocontrolo aprendidas nas sessões. Isto refletiu-se numa melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes (74).

Exercício Físico

Foi demonstrado o benefício do exercício físico como adjuvante do tratamento da depressão. Este modula a resposta inflamatória através de mecanismos neuroendócrinos mediados maioritariamente por corticoides e catecolaminas (72).

Tem também sido aferida a diminuição da dor relacionada com exercício físico em algumas patologias associadas a dor crónica. O exercício melhora a dor, astenia e depressão significativamente, estando associado a uma progressiva diminuição do medo da dor, aumento da capacidade funcional e força muscular. A fisioterapia e o exercício físico têm efeito sinérgico com a psicoterapia diminuindo os scores de depressão e a perceção subjetiva de dor, bem como algumas citocinas pró-inflamatórias (72).

Um estudo feito com doentes idosos com osteoartrite submetidos a terapia com yoga revelou melhorias na função muscular, mas não revelou efeitos significativos na dor crónica, rigidez e depressão, apesar de os doentes referirem alguma melhoria da qualidade de vida (75). Este artigo apresenta uma amostra reduzida, pelo que se revela um interessante ponto de partida para investigações com maior amostragem.

Um estudo recente realizado por Tordeurs, demonstrou a eficácia do exercício físico na melhoria da saúde mental com maiores benefícios nos doentes com depressão do que nos doentes com outras patologias psiquiátricas (76).

Conclusão

A depressão está associada à dor crónica não só epidemiologicamente como partilhando muitos dos mecanismos inflamatórios, imunológicos e alterações a nível cerebral por mecanismos neuroplásticos e morfológicos.

Os antecedentes psicológicos, características genéticas e enquadramento social têm um papel importante na modulação e reação à dor. Os mecanismos de coping e a autoestima influenciam a capacidade de controlo e a gestão das sensações dolorosas, influenciando a morbilidade associada a dor crónica e depressão.

As citocinas IL-6, PCR, IL-1 β , IL-10, TNF- α e IFN – γ são responsáveis pela ativação dos mecanismos imunes e das vias inflamatórias que provocam alterações nos sistemas da serotonina e dopamina, que por sua vez estão envolvidos, tanto no mecanismo da depressão como no mecanismo que leva à persistência da dor, estando na génese da díade dor / depressão.

Neurotransmissores como glutamato e substância P também estão envolvidos nas alterações dos sistemas da dopamina, noradrenalina e serotonina, mediando a interação entre dor e depressão, pela sua ação ao nível do sistema nervoso central, principalmente ao nível do córtex préfrontal e sistema meso-límbico.

O efeito dos opióides endógenos na modulação da dor e dos mecanismos relacionados com os corticosteroides também justifica a sua ação síncrona na depressão e dor crónica.

Na depressão associada à dor verifica-se um aumento da atividade nas zonas préfrontais, giro do cíngulo anterior, hipocampo e amígdala, verificado em RMN e PET. Este aumento de atividade modula as alterações no processamento da dor e perturbações na imagem corporal que dificultam a integração dos sintomas e a sua gestão.

Os fatores psicológicos, incluindo o stress, são cruciais na interação entre sintomatologia dolorosa e depressiva, estando estratégias de coping disfuncionais associadas a um aumento do medo da dor, dificuldade no processamento das emoções, diminuição da resiliência e capacidade de ajustamento.

Também a história de violência, abandono, negligência e psicopatologia prévia predis põem a depressão e dor crónica, podendo também alterar a capacidade de coping do doente.

A ansiedade e o humor depressivo alteram a experiência da dor predizendo uma pior qualidade de vida nestes doentes. Isto será agravado pelo contexto social e psicológico do doente.

A terapêutica com antidepressivos tem sido utilizada no tratamento da depressão associada a dor crónica. A efetividade desta terapêutica aumenta quando associada a TCC, educação do doente e exercício físico, ou seja, quando integrada numa abordagem multidisciplinar.

A educação ao doente é fundamental para a adesão à terapêutica e, em conjunto com a TCC, promove o corte do ciclo de medo da dor e movimento que agrava a morbilidade física e psicológica.

A TCC é muito importante como parte da intervenção multidisciplinar criando ferramentas para que o doente consiga lidar de forma funcional com as alterações associadas à dor e depressão.

A história psicológica prévia, personalidade, envolvimento social e do cuidador e pessoas próximas é também importante influenciando a capacidade de coping do indivíduo.

A importância da multidisciplinaridade da intervenção nestes doentes é justificada pelos mecanismos fisiológicos comuns e pela maior eficácia das terapias quando utilizadas concomitantemente.

Reflexão Final

A realização deste trabalho possibilitou uma melhor compreensão da interação dor/depressão e da dinâmica investigacional nesta área.

Apesar da crescente procura do esclarecimento das vias neurológicas e mecanismos inflamatórios e imunológicos comuns à depressão e dor crónica, constatámos que, nos últimos anos, a produção científica centrada nos fatores psicológicos implicados na experiência prolongada de dor tem sido escassa.

A personalidade prévia, as variáveis psicossociais, a história pessoal e familiar, os antecedentes psiquiátricos/psicológicos (para além da depressão) e o significado da dor têm sido pouco explorados no espaço de tempo compreendido nesta revisão. Com efeito, encontraram-se poucos artigos relacionados com as variáveis psicológicas implicadas na dor crónica, publicados no período definido para a pesquisa bibliográfica (apesar de existirem várias publicações acerca do tema antes de 2009).

Isto parece evidenciar uma tendência e uma preocupação crescente da comunidade científica para a procura de dados mensuráveis e, paralelamente, uma diminuição de estudos que contemplam o contributo das variáveis psicológicas, eminentemente subjetivas mas, nem por isso, menos importantes para a prática clínica.

A dor é um fenómeno complexo, é singularmente experimentada por cada indivíduo pelo que estas variáveis são cruciais, devem ser consideradas na intervenção multidisciplinar destes doentes e continuar a ser objeto de estudo e de investigação.

Referências

1. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012;13(8):773-83.
2. IASP. IASP Taxonomy 2013. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>.
3. Dor A-APpoEd. Dor Aguda versus Dor Crónica 2013. Available from: <http://www.apir.pt/index.php?lopx=conteudo&op=d67d8ab4f4c10bf22aa353e27879133c&id=d1f491a404d6854880943e5c3cd9ca25>.
4. Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(1):12-20.
5. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonca L, Dias CC, Castro-Lopes JM. Chronic pain and health services utilization: is there overuse of diagnostic tests and inequalities in nonpharmacologic treatment methods utilization? *Medical care*. 2013;51(10):859-69.
6. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *PAIN®*. 2013;154(12):2844-52.
7. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. DEPRESSION - A Global Public Health Concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012:3.
8. Goldenberg DL. Pain/Depression dyad: a key to a better understanding and treatment of functional somatic syndromes. *The American journal of medicine*. 2010;123(8):675-82.
9. Goldenberg DL. The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010;40(1):15-31.
10. Gambassi G. Pain and depression: the egg and the chicken story revisited. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;49 Suppl 1:103-12.
11. Karp JF, Reynolds III CF. Depression, Pain, and Aging. *FOCUS*. 2009;VII.
12. Miller LR, Cano A. Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009;10(6):619-27.
13. Arora V, Chopra K. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: underpinning the correlation

between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. *Journal of affective disorders*. 2013;151(3):1041-52.

14. Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Current drug targets*. 2009;10(11):1069-84.

15. Narasimhan M, Campbell N. A tale of two comorbidities: Understanding the neurobiology of depression and pain. *Indian journal of psychiatry*. 2010;52(2):127-30.

16. Ball HA, Siribaddana SH, Sumathipala A, Kovas Y, Glozier N, Rijdsdijk F, et al. Genetic and environmental contributions to the overlap between psychological, fatigue and somatic symptoms: a twin study in Sri Lanka. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2011;14(1):53-63.

17. Teh CF, Zaslavsky AM, Reynolds CF, 3rd, Cleary PD. Effect of depression treatment on chronic pain outcomes. *Psychosomatic medicine*. 2010;72(1):61-7.

18. Berna C, Leknes S, Holmes EA, Edwards RR, Goodwin GM, Tracey I. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biological psychiatry*. 2010;67(11):1083-90.

19. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009;10(9):895-926.

20. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*. 2009;87(2):81-97.

21. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.

22. Muller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatria Danubina*. 2013;25(3):292-8.

23. Madeeh Hashmi A, Awais Aftab M, Mazhar N, Umair M, Butt Z. The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29(3):877-84.

24. Eyre H, Baune BT. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(9):1397-416.

25. Hayley S. Toward an anti-inflammatory strategy for depression. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2011;5:19.

26. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):296-303.

27. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders--relation to drug treatment. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009;11(3):319-32.
28. Oxenkrug GF. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*. 2010;47(1):56-63.
29. Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. *Current opinion in psychiatry*. 2012;25(2):109-13.
30. Piser TM. Linking the cytokine and neurocircuitry hypotheses of depression: a translational framework for discovery and development of novel anti-depressants. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(4):515-24.
31. Hayley S, Litteljohn D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:218.
32. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature reviews Neuroscience*. 2012;13(1):22-37.
33. Carlezon WA, Jr., Thomas MJ. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1:122-32.
34. Humphries MD, Prescott TJ. The ventral basal ganglia, a selection mechanism at the crossroads of space, strategy, and reward. *Progress in neurobiology*. 2010;90(4):385-417.
35. Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;43(0):168-84.
36. Kang do H, Son JH, Kim YC. Neuroimaging studies of chronic pain. *The Korean journal of pain*. 2010;23(3):159-65.
37. Lemogne C, Delaveau P, Freton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of affective disorders*. 2012;136(1-2):e1-e11.
38. Apkarian AV. The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain management*. 2011;1(6):577-86.
39. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *Journal of affective disorders*. 2012;139(1):56-65.
40. Tagliazucchi E, Balenzuela P, Fraiman D, Chialvo DR. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neuroscience letters*. 2010;485(1):26-31.

41. Tynan RJ, Naicker S, Hinwood M, Nalivaiko E, Buller KM, Pow DV, et al. Chronic stress alters the density and morphology of microglia in a subset of stress-responsive brain regions. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(7):1058-68.
42. Wei F, Dubner R, Zou S, Ren K, Bai G, Wei D, et al. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(25):8624-36.
43. Hall AM, Kamper SJ, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Nicholas MK. Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain*. 2011;152(5):1044-51.
44. Radat F, Koleck M. [Pain and depression: cognitive and behavioural mediators of a frequent association]. *L'Encephale*. 2011;37(3):172-9.
45. Benyon K, Muller S, Hill S, Mallen C. Coping strategies as predictors of pain and disability in older people in primary care: a longitudinal study. *BMC family practice*. 2013;14:67.
46. Prasertsri N, Holden J, Keefe FJ, Wilkie DJ. Repressive coping style: relationships with depression, pain, and pain coping strategies in lung cancer outpatients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;71(2):235-40.
47. Esteves JE, Wheatley L, Mayall C, Abbey H. Emotional processing and its relationship to chronic low back pain: results from a case-control study. *Manual therapy*. 2013;18(6):541-6.
48. Nobis HG, Pielsticker A. [Medical education and communication in primary pain treatment: clinical relevance and pedagogic challenge]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2013;27(3):317-24.
49. Wasan ADJ, Robert N ; Pham, Loc ; Tipirneni, Naveen ; Nedeljkovic, Srdjan S ; Katz, Jeffrey N. Psychopathology predicts the outcome of medial branch blocks with corticosteroid for chronic axial low back or cervical pain: a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009.
50. Orenius T, Koskela T, Koho P, Pohjolainen T, Kautiainen H, Haanpaa M, et al. Anxiety and depression are independent predictors of quality of life of patients with chronic musculoskeletal pain. *Journal of health psychology*. 2013;18(2):167-75.
51. Rhudy JL. The importance of emotional processes in the modulation of pain. *Pain*. 2009;146(3):233-4.
52. Beitel M, Savant JD, Cutter CJ, Peters S, Belisle N, Barry DT. Psychopathology and pain correlates of dispositional optimism in methadone-maintained patients. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2012;21 Suppl 1:S56-62.

53. Kalira V, Treisman GJ, Clark MR. Borderline personality disorder and chronic pain: a practical approach to evaluation and treatment. *Current pain and headache reports*. 2013;17(8):350.
54. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68(9):1274-87.
55. Wuest J, Ford-Gilboe M, Merritt-Gray M, Wilk P, Campbell JC, Lent B, et al. Pathways of chronic pain in survivors of intimate partner violence. *Journal of women's health (2002)*. 2010;19(9):1665-74.
56. Roque AM, Weinberg J, Hohler AD. Evaluating exposure to abuse and violence in neurological patients. *The neurologist*. 2013;19(1):7-10.
57. Symes L, McFarlane J, Nava A, Gilroy H, Maddoux J. The association of pain severity and pain interference levels with abuse experiences and mental health symptoms among 300 mothers: baseline data analysis for a 7-year prospective study. *Issues in mental health nursing*. 2013;34(1):2-16.
58. Newton-John TR. How significant is the Significant Other in patient coping in chronic pain? *Pain management*. 2013;3(6):485-93.
59. Keefe FJ, Porter L, Somers T, Shelby R, Wren AV. Psychosocial interventions for managing pain in older adults: outcomes and clinical implications. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(1):89-94.
60. Torta RGV, Munari J. Symptom cluster: Depression and pain. *Surgical Oncology*. 2010;19(3):155-9.
61. Timmerman L, Stellema R, Stronks DL, Groeneweg G, Huygen FJ. Adherence to Pharmacological Pain Therapy in Patients with NonMalignant Pain: The Role of Patients' Knowledge of Pain Medication. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2013.
62. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacological reports : PR*. 2013;65(6):1611-21.
63. Wattiez AS, Libert F, Privat AM, Loiodice S, Fialip J, Eschalier A, et al. Evidence for a differential opioidergic involvement in the analgesic effect of antidepressants: prediction for efficacy in animal models of neuropathic pain? *British journal of pharmacology*. 2011;163(4):792-803.
64. Guo JY, Li CY, Ruan YP, Sun M, Qi XL, Zhao BS, et al. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain. *European journal of pharmacology*. 2009;612(1-3):54-60.

65. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depression and anxiety*. 2009;26(7):607-11.
66. Norman GJ, Karelina K, Zhang N, Walton JC, Morris JS, Devries AC. Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Molecular psychiatry*. 2010;15(4):404-14.
67. Bohren Y, Tessier LH, Megat S, Petitjean H, Hugel S, Daniel D, et al. Antidepressants suppress neuropathic pain by a peripheral beta2-adrenoceptor mediated anti-TNFalpha mechanism. *Neurobiology of disease*. 2013;60:39-50.
68. Pietila Holmner E, Fahlstrom M, Nordstrom A. The effects of interdisciplinary team assessment and a rehabilitation program for patients with chronic pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2013;92(1):77-83.
69. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, Varia I, Blazing M, Waters SJ, et al. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized controlled study. *Pain*. 2011;152(4):730-41.
70. Whitten SK, Stanik-Hutt J. Group cognitive behavioral therapy to improve the quality of care to opioid-treated patients with chronic noncancer pain: a practice improvement project. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2013;25(7):368-76.
71. Raudenska J, Javurkova A, Kozak J. Fear of pain and movement in a patient with musculoskeletal chronic pain. *Neuro endocrinology letters*. 2013;34(6):514-7.
72. Wang H, Ahrens C, Rief W, Schiltenswolf M. Influence of comorbidity with depression on interdisciplinary therapy: outcomes in patients with chronic low back pain. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R185.
73. Morley S. Efficacy and effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic pain: Progress and some challenges. *Pain*. 2011;152(3, Supplement):S99-S106.
74. Castro MM, Daltro C, Kraychete DC, Lopes J. The cognitive behavioral therapy causes an improvement in quality of life in patients with chronic musculoskeletal pain. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012;70(11):864-8.
75. Park J, McCaffrey R, Dunn D, Goodman R. Managing osteoarthritis: comparisons of chair yoga, Reiki, and education (pilot study). *Holistic nursing practice*. 2011;25(6):316-26.
76. Tordeurs D, Janne P, Appart A, Zdanowicz N, Reynaert C. [Effectiveness of physical exercise in psychiatry: a therapeutic approach?]. *L'Encephale*. 2011;37(5):345-52.